

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

887

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

FARÈS ASSAD

Né le 10 juin 1908, à MINET EL KAMH (Égypte)

Passage de certains métaux
et
métalloïdes à travers le placenta

Président : M. COUVELAIRE, Professeur.

Librairie L. RODSTEIN

17, Rue Cujas, PARIS (V°)

—
1935

728

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

FARÈS ASSAD

Né le 10 juin 1908, à MINET EL KAMH (Égypte)

Passage de certains métaux et métalloïdes à travers le placenta

Président : M. COUVELAIRE, Professeur.

Librairie L. RODSTEIN

17, Rue Cujas, PARIS (V^e)

—
1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIÈRE.
Physiologie.	Léon BINET.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale.	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale.	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
	{ LOEPER.
Clinique médicale.	{ CARNOT.
	{ CLERC.
	{ Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	LEMIERRE.
	{ CUNÉO.
Clinique chirurgicale.	{ GOSSET.
	{ GRÉGOIRE.
	{ LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique.	MARION.
	{ BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.	{ COUVELAIRE.
	{ JEANNIN.
Clinique gynécologique.	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose.	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	MATHIEU.
	{ HOVELACQUE.
	{ MULON.
Professeurs sans chaire.	{ OLIVIER.
	{ VERNE.
	{ MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD Henri..	Pathologie médicale.
BERNARD Étienne..	Pathologie médicale.
BESANÇON Justin..	Hydrologie.
BOULIN..	Pathologie médicale.
BULLIARD..	Histologie.
CATHALA..	Pathologie médicale.
CHEVALLIER..	Pathologie médicale.
DOGNON..	Physique.
FEY..	Urologie.
GALLIARD..	Parasitologie.
GASTINEL..	Bactériologie.
DE GAUDART	
D'ALLAINES.	Pathologie chirurgi- cale.
GAYET..	Physiologie.
GIROUD..	Histologie.
HAGUENAU..	Pathologie médicale.
HALPHEN..	Oto-rhino-laryngolo- gie.
HAZARD..	Pharmacologie.
HUGUENIN..	Anatomie patholo- gique.
JOANNON..	Hygiène.
LABBÉ Henri..	Chimie biologique.
LACOMME..	Obstétrique.
LANTUÉJOUL..	Obstétrique.
LAROCHE Guy..	Pathologie médicale.

MM.

LEMAIRE..	Pathologie expéri- mentale.
LEVEUF..	Pathologie chirurgi- cale.
M ^{lle} J. LÉVY..	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI..	Neurologie et Psy- chiâtrie.
MOREAU..	Pathologie médicale.
MOULONGUET..	Pathologie chirurgi- cale.
MOUQUIN..	Pathologie médicale.
OBERLING..	Anatomie patholo- gique.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgi- cale.
PIÉDELIÈVRE..	Médecine légale.
PORTES..	Obstétrique.
RICHT..	Physiologie.
SANNIÉ..	Chimie biologique.
SÉNÈQUE..	Pathologie chirurgi- cale.
TROISIER..	Pathologie expéri- mentale.
TURPIN..	Pathologie médicale.
VIGNES..	Obstétrique.
WILMOTH..	Pathologie chirurgi- cale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens.

MM.

ALGLAVE..	Pathologie chirurgi- cale.
BUSQUET..	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT..	Physiologie.

MM.

LEROUX..	Anatomie patholo- gique.
NEVEU-LEMAIRE..	Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.. . . .		BROcq.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.. . . .	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUENU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.. . . .	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR- VALLERY-RADOT.			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	} Clinique obstétricale.
GUÉNIOT.	
LE LORIER.. . . .	
LÉVY-SOLAL.	
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD.	Radiologie clinique
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.
FREY.	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON PÈRE,

Dont le pieux souvenir restera toujours vivant
dans mon cœur.

A MA MÈRE BIEN-AIMÉE,

Faible témoignage de mon affection filiale.

A MA SŒUR.

A MON FRÈRE FARID ET MA BELLE-SŒUR.

A MON FRÈRE AINÉ LE DOCTEUR K. FARÈS,

Qui par sa vie de labeur et de sacrifices m'a
appris l'amour du travail, et permis de
parcourir le dur chemin des études, faible
témoignage de mon attachement fraternel.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE,
Monsieur le Professeur A. COUVELAIRE,
*Professeur de Clinique Obstétricale à la Faculté
de Médecine de Paris,*
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'honneur.

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Hommage de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE LE DOCTEUR VIGNES,
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris,
Accoucheur de la Maternité Adolphe Pinard,
Professeur à l'École d'Anthropologie,
Officier de la Légion d'honneur.

Qui nous a fait l'honneur de nous associer
à ses recherches.

Hommage de respectueuse gratitude et
de profonde reconnaissance pour son
précieux enseignement et pour la bien-
veillance avec laquelle il nous a toujours
accueilli.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX DE MONTPELLIER.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX DE PARIS.

A SON EXCELLENCE DIWANY BEY,
Docteur en Médecine, Docteur ès Sciences,
Directeur de la Mission Scolaire Égyptienne à Paris,
Officier de la Légion d'honneur.

Pour le grand intérêt qu'il nous a témoigné
au cours de nos études et son dévouement
inlassable à la cause des étudiants Égyptiens
en France.

Faible témoignage de respectueuse gratitude.

A MONSIEUR DUJARRIC DE LA RIVIÈRE,

Secrétaire général de l'Institut Pasteur,

Chef de Service à l'Institut Pasteur,

Auditeur au Comité consultatif d'Hygiène.

Expression de nos vifs remerciements pour
l'amabilité avec laquelle il nous a toujours
accueilli dans son laboratoire.

A MONSIEUR CH. O. GUILLAUMIN,

Docteur en Pharmacie,

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine.

Témoignage de notre reconnaissance pour
la complaisance avec laquelle il a collaboré
à nos recherches.

INTRODUCTION

Nous nous proposons d'étudier dans ce travail le passage de certains métaux et métalloïdes à travers le placenta.

Ces échanges de matière entre la mère et le fœtus, régis par la perméabilité placentaire, ont fait l'objet de nombreux travaux qui, ayant éclairé minutieusement divers aspects de la question polyédrique, sont néanmoins loin de l'avoir complètement élucidée, dans les recherches expérimentales sur les animaux et à plus forte raison chez la femme.

Cette étude a non seulement un gros intérêt théorique, mais présente en outre une importante signification pratique. Tout d'abord, en physiologie générale et par suite en physiologie obstétricale, elle permet par un moyen indirect d'étudier le mécanisme obscur et encore discuté des échanges utéro-placentaires, essayant ainsi de résoudre le problème qu'on s'est posé, à savoir : si le placenta est traversé par les cristalloïdes suivant les seules lois de l'osmose ou au contraire si les cellules de la villosité chorale présentent des fonctions de contrôle

sur les substances qui la traversent. En effet, certains auteurs ne voient dans le placenta qu'un simple filtre passif, se comportant vis-à-vis des cristalloïdes comme une membrane inerte, tout au moins dans les quelques jours qui précèdent l'accouchement.

Pour d'autres, au contraire, le placenta possède une vraie fonction vitale et trouve dans cette barrière un lieu de synthèse, une véritable glande à sécrétion interne et externe et un centre de triage. Cela a d'ailleurs une importance obstétricale. Si nous admettons, en effet, que le placenta régit par une activité propre de ses cellules le passage de certains corps, il devient ainsi un régulateur puissant de cet équilibre qui domine la symbiose harmonique de la grossesse telle que l'a définie Bar.

On pourrait alors se demander si le mécanisme de certaines grossesses pathologiques ne peut être expliqué par une suppression temporaire ou définitive de ce contrôle.

Un deuxième aspect de la question découle de son importance pour la thérapeutique anténatale. Elle nous indique en effet si les substances médicamenteuses, plus ou moins actives, peuvent être administrées à la mère sans danger pour le fœtus. Il serait en outre important de savoir si certaines substances pourraient trouver leur indication dans le traitement prophylactique d'une maladie transmissible à l'enfant dans le sein maternel, dans le but d'en entraver la marche et d'en obtenir la guérison.

Le physiologiste et le thérapeute ont demandé à la

méthode expérimentale la résolution des problèmes qu'ils se sont posés. Les substances de toutes natures ont été l'objet de patientes recherches. Les résultats obtenus n'ont pas toujours été identiques pour la même substance et ont, dans certains cas, varié avec les expérimentateurs. Ces divergences étant dues en partie aux méthodes de recherche employées, aux animaux en étude, enfin au temps écoulé entre l'administration de la dernière dose du médicament et la mort de l'animal, sans parler des procédés analytiques dont certains sont passibles de sérieuses objections.

Le sujet de notre modeste thèse nous a été inspiré par notre maître M. le professeur agrégé Vignes, auteur de nombreuses et patientes recherches et dont la compétence en la matière est illustrée par de nombreux travaux, que nous avons relatés dans ce texte.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre plus profonde reconnaissance et notre vive gratitude pour le grand honneur qu'il nous fait en nous associant à ses travaux et recherches et pour les précieux conseils qu'il n'a cessé de nous prodiguer.

Considérations générales.

Dans ce travail nous nous sommes limités à l'étude de quelques métaux et métalloïdes et tout particulièrement de ceux employés dans le traitement de la syphilis.

Grâce à l'obligeance de notre maître, nous avons col-

laboré à de nouvelles études sur le brome et l'iode, illustrées par des observations que nous rapportons dans le texte.

Nos expériences ont été effectuées à l'Institut Pasteur au Laboratoire de M. Dujarric de la Rivière, à qui nous nous permettons d'adresser ici nos plus vifs remerciements pour l'amabilité avec laquelle il a mis à notre disposition tout ce qui a pu faciliter nos recherches.

Le principe général de la méthode qu'a adopté M. Vignes pour ses recherches personnelles, et pour celles auxquelles il nous a associé, a été le suivant :

Opérant sur des femelles pleines, on leur a injecté la substance étudiée dans les masses musculaires des cuisses. Pour obtenir des résultats pondéraux, nous avons administré une très forte dose, mais pas assez forte pour déterminer une intoxication mortelle immédiate.

L'animal était sacrifié quarante minutes après l'injection. Par laparotomie, nous avons extirpé : 1° Les fœtus, 2° Les placentas, 3° Le foie de la mère, 4° Un fragment de muscles maternels, 5° Le rein en vue de doser l'élément étudié. Etant donné que le passage et la présence du sel injecté n'a comporté le passage qu'en petites quantités, les analyses furent effectuées sur la totalité des fœtus, ainsi que sur la totalité des placentas, après avoir pesé séparément chacun d'eux à l'état frais.

Les analyses chimiques ont été faites (pour l'iode) sous la direction minutieuse de M. Ch. O. Guillaumin, chef de Laboratoire à la Faculté. Nous lui adressons ici l'expression de notre vive gratitude pour la complaisance

avec laquelle il a mené à bien un travail aussi délicat.

Nous ne nous sommes pas arrêté à l'historique de la question, qui se trouve constituée indirectement au cours de ce travail, puisque pour chaque substance étudiée les auteurs sont cités dans l'ordre chronologique et qu'il suffirait, pour faire une étude historique d'ensemble, de réunir les mémoires les plus anciens de chacun d'eux.

L'ordre que nous avons adopté dans cet exposé tient compte de la classification de ces corps en chimie minérale.

PREMIÈRE PARTIE

MÉTALLOIDES

Première famille. CORPS HALOGÈNES.

CHLORE, FLUOR, BROME ET IODE

Sous le nom de corps halogènes, le chlore, le fluor, le brome et l'iode se trouvent groupés dans une famille naturelle, présentant des réactions chimiques extrêmement sensibles qui permettent d'en déceler les moindres traces.

Par suite de cette caractérisation facile et de leur importance en thérapeutique, les expérimentateurs les ont employés dans leurs recherches sur la perméabilité placentaire. L'iode, en particulier, fut l'objet de nombreuses expériences, et c'est par lui que nous commencerons cet exposé.

IODE

Le choix de ce corps se justifie non seulement par l'intérêt qu'il présente pour l'explication du mécanisme

des échanges utéro-placentaires, mais aussi pour la résolution du problème de sa fixation possible par la thyroïde fœtale.

Les expérimentateurs ont administré l'iode sous forme d'iodures solubles ; le plus étudié est l'iodure de potassium ; néanmoins l'iodure de sodium a été étudié par Copper (1905) qui démontra son passage chez le veau et la chèvre.

IODURE DE POTASSIUM

De nombreuses recherches à l'aide de ce sel ont été effectuées chez la femme au moment de l'accouchement.

Schauenstein et Spœth furent les premiers à signaler le passage du sel dans le liquide amniotique de la femme.

Gusserow (1872) administra de la teinture d'iode, par voie gastrique, chez des cobayes, des lapines et des chiennes pleines mais n'a pu déceler l'iode dans le liquide amniotique, ni dans l'urine du fœtus.

Plus tard, chez la femme, avec l'iodure de potassium donné à haute dose avant l'accouchement, l'auteur a retrouvé ce corps dans l'urine du nouveau-né ainsi que dans le liquide amniotique.

Runger (1877) retrouve ce corps deux fois sur trois, dans le liquide amniotique et l'urine du nouveau-né.

Porak (1877) démontra que même à la dose très petite de 0 gr. 25 il est toujours possible de retrouver l'iodure dans l'urine du nouveau-né.

Krukenberg (1884) après avoir fait ingérer à la femme

en travail 1 gr. 50 à 4 gr. 50 de sel trouve le médicament dans le liquide amniotique.

Hailden (1885) a trouvé des résultats analogues.

Les expériences entreprises sur les animaux avec le même sel ont été intéressantes.

Krukenberg, chez la lapine, démontre que le passage du sel varie avec l'état des membranes, ces dernières étant d'autant plus perméables qu'on se rapproche du terme.

Plottier (1894) confirme sur la lapine la présence du sel dans le placenta, le liquide amniotique et les fœtus.

A la suite de nombreuses discussions entre pédiatres et obstétriciens à propos du traitement prophylactique par l'iode du goitre congénital pendant la grossesse, de nombreux auteurs essayèrent d'éclairer la question.

C'est ainsi que Smith (1917), cité par Hudson, arriva à prévenir le myxœdème congénital chez la vache pleine avec de la thyroïde de mouton ou de l'iodure de potassium.

Mentionnons également les expériences de Courrier et Aron bien qu'il ne soit pas question d'iodure de potassium. Ayant administré de la glande thyroïde fraîche aux chiennes et aux cobayes pleines les auteurs ont constaté des modifications évidentes au niveau de la thyroïde maternelle, contrastant avec l'intégrité absolue de la thyroïde fœtale. De plus ayant continué l'administration de l'opothérapie thyroïdienne après l'accouchement, ils ont mis en évidence les modifications de la glande thyroïde chez les petits nourris au lait maternel. D'où la conclusion de ces auteurs que le placenta n'est pas perméable à l'hormone thyroïdienne.

Hudson (1931) dans le même ordre d'idées expérimenta sur des lapines pleines. Les animaux furent divisés en 2 lots dont le premier reçut de l'iodure de potassium per os, en quantité variant de 20 à 200 grammes par jour dans des capsules de gélatine, et le second fut gardé comme témoin. Les animaux furent tués immédiatement après la délivrance et les petits après la naissance. L'analyse de l'iode fut pratiquée par la méthode de Kendall.

De ces recherches les expérimentateurs déduisirent que l'iode donné à la mère traverse le placenta et se fixe sur la thyroïde fœtale ; que les thyroïdes des fœtus des animaux ayant ingéré l'iodure de potassium contenaient 0 mgr. 026 pour 100 milligrammes de tissu tandis que la thyroïde fœtale du lot témoin ne contenait que 0 mgr. 013 d'iodure par 100 milligrammes ; que la quantité d'iode fixée par la thyroïde fœtale variait peu avec la quantité ingérée par la mère.

Casu (1933) étudia le passage des composés iodés injectés dans l'œuf à l'organisme maternel chez la femme.

L'auteur a injecté l'iodure de potassium par une aiguille introduite perpendiculairement à la paroi abdominale et dans une zone spéciale, en avant des petites parties du fœtus et variable avec la position intra-utérine de ce dernier, en vidant auparavant la vessie. De son intéressant travail l'auteur tire les conclusions suivantes :

1° Le passage à l'organisme maternel de la substance injectée (IK) dans l'œuf nécessite 10 à 15 minutes après l'injection.

2° L'élimination par la mère du produit injecté dans l'œuf s'accélère après l'expulsion de l'enfant.

3° Le liquide amniotique se libère de la substance injectée dans les 48 heures qui suivent l'injection.

4° La rapidité du passage de la substance injectée démontre que la fonction éliminatrice réside non seulement dans le placenta, mais est propre à toute la surface des membranes.

5° Le processus d'élimination, variable suivant la perméabilité du rein maternel, doit être attribué à une accumulation de la substance injectée dans le territoire ovulaire qu'il cède lentement et progressivement à l'organisme maternel.

Arcangelo Sodano (juin 1933) a étudié chez la lapine par la méthode histo-chimique de Falozzi le passage de l'iode à travers le placenta. Ces recherches ont montré que le passage de l'iode sous forme de granules noirs se voit dans le placenta et les cellules déciduales, mais pas chez le fœtus. Néanmoins, le passage est possible, témoin l'existence dans le foie, à un fort grossissement, de granules d'iodes.

RECHERCHES PERSONNELLES

IODE

Nos recherches sur l'iode ont été effectuées en injectant dans 3 cas de l'Iodone Robin et dans 3 autres cas une solution aqueuse d'iodure de potassium que nous avons préparée spécialement dans ce but, d'après la formule suivante :

Iode.	10 grammes
IK.. . . .	20 —
Eau distillée q. s. p.. .	10 centimètres cubes.

1 centimètre cube de solution mère contient 0^{gr},25 d'iode. Étant donné la grande concentration de cette solution, nous en avons injecté un volume déterminé, après l'avoir diluée dans de l'eau distillée.

Pour le dosage de l'iode a été employée la technique de Fabre et Penaud. Pour ce, après avoir pesé les tissus humides, on détruit la matière organique par calcination lente, dans un creuset spécial en nickel et sur la lampe à alcool, en effet toute surchauffe risquerait d'entraîner des pertes d'iode. Après reprise par l'eau et le chlorure de sodium on filtre et on ajoute du permanganate de potasse afin d'effectuer la transformation complète des iodures en iodates, l'excès de permanganate est détruit

à l'aide de l'alcool à 95°. Après refroidissement, on filtre et on ajoute de l'acide acétique pur et du chlorure d'ammonium pour décomposer les nitrites, le dosage de l'iode libéré est effectué par l'hyposulfite de soude en présence d'empois d'amidon.

Cette analyse a été effectuée sous la direction de M. Ch. O. Guillaumin, chef de laboratoire à la Faculté de médecine.

Nous nous permettrons d'adresser à M. Guillaumin nos vifs remerciements pour l'amabilité qu'il nous a témoignée et les soins avec lesquels il a conduit une analyse aussi délicate et minutieuse ; nous lui en sommes vivement reconnaissants.

Cobaye n° 1. — Poids 820 grammes. Le 2 avril 1935 à 16 h. 45. — Une injection de 2 centimètres cubes de la solution mère d'iodure de potassium, diluée dans 10 centimètres cubes d'eau distillée (soit 0^{gr},50 d'iode) a été faite. A 17 h. 25, l'animal est sacrifié. On extrait deux fœtus.

	POIDS A L'ÉTAT FRAIS EN GRAMMES	TENEUR EN IODE MILLIGRAMMES PAR 100 GRAMMES
Fœtus. . . .	20	4,13
Placenta. . .	6	6,98
Foie maternel. .	18	4,82

Cobaye n° 2. — Poids 820 grammes. Le 2 avril 1935 à 16 h. 35. — Une injection de 3 centimètres cubes de la solution iodée mère diluée dans 10 centimètres cubes d'eau distillée (soit 0^{gr},75 d'iode) a été faite. A 17 h. 15 l'animal

qui a bien supporté la dose est sacrifié; on en extrait 3 fœtus.

	POIDS A L'ÉTAT FRAIS EN GRAMMES	TENEUR EN IODE MILLIGRAMMES PAR 100 GRAMMES
Fœtus. . . .	25	4,28
Placenta. . .	10	6,88
Foie maternel.	22	4,81

Cobaye n° 3. — Poids 785 grammes. Le 2 avril 1935 à 16 h. 50. — Une injection de 3 centimètres cubes de la solution mère dilués dans 10 centimètres cubes d'eau distillée (soit 0^{gr},75 d'iode) a été faite. A 17 h. 30 l'animal ayant bien supporté la dose est sacrifié. On extrait 2 fœtus dans une corne et 1 fœtus dans l'autre.

	POIDS A L'ÉTAT FRAIS EN GRAMMES	TENEUR EN IODE MILLIGRAMMES PAR 100 GRAMMES
Fœtus. . . .	42	3,41
Placenta. . .	10	6,42
Foie maternel.	32	4,29

Cobaye n° 4. — Le 4 avril 1935 à 10 h. 15. — Une injection de 12 centimètres cubes d'iodone Robin soit (0^{gr},48 d'iode) a été faite, à 10 h. 55 l'animal est sacrifié. Extraction de 3 fœtus, 2 à droite et 1 à gauche.

	POIDS A L'ÉTAT FRAIS EN GRAMMES	TENEUR EN IODE MILLIGRAMMES PAR 100 GRAMMES
Fœtus. . . .	192	0,62
Placenta. . .	11,84	0,92
Foie maternel.	27,65	0,29

Cobaye n° 5. — Le 4 avril à 10 h. 30. — Une injection de 8 centimètres cubes soit (0^{gr},32 d'iode) a été faite. A 11 h. 10, on sacrifie l'animal. On y trouve deux petits vivants dans chaque corne.

	POIDS A L'ÉTAT FRAIS EN GRAMMES	TENEUR EN IODE MILLIGRAMMES PAR 100 GRAMMES
Fœtus. . . .	63	1,37
Placenta. . .	12,40	0,75
Foie maternel.	28,48	0,34

Cobaye n° 6. — Cobaye injectée le 4 avril 1935 à 14 h. 15 avec 6 centimètres cubes d'iodone Robin (soit 0^{gr},24 d'iode). A 14 h. 55, sacrifice de l'animal et extraction de 4 fœtus, 2 dans chaque corne.

	POIDS A L'ÉTAT FRAIS EN GRAMMES	TENEUR EN IODE MILLIGRAMMES PAR 100 GRAMMES
Fœtus. . . .	133	0,51
Placenta. . .	14,72	0,66
Foie maternel.	22,57	0,35

Conclusion. — Dans ces 6 cas, le résultat obtenu démontre des chiffres comparables dans le placenta et les fœtus. Passage en quantité relativement forte (ordre de grandeur plusieurs milligrammes pour 100 grammes).

LE BROME

L'étude du passage du brome fut entreprise par Porak, en 1878. Cet expérimentateur constata, chez la femme en travail, que le bromure de potassium traversait lentement et en petites quantités le placenta et se retrouvait chez le fœtus.

Néanmoins, Porak remarqua que l'urine du nouveau-né ne contenait la drogue que si l'ingestion du sel avait eu lieu au moins deux heures avant l'accouchement.

Expérimentalement, Plottier, en 1894, confirma ces faits. Administrant le bromure de sodium chez la cobaye femelle pleine, l'auteur a décelé la présence du sel dans le placenta, le fœtus et le liquide amniotique.

Notre maître, M. le P^r agrégé Vignes, en 1921, reprit l'étude de la question, effectuant le dosage quantitatif du métalloïde. Les résultats de ses recherches furent concluants, ainsi que le montre une observation intéressante qu'il a publiée dans son livre intitulé : « Physique obstétricale normale et pathologique ».

En voici le texte :

Le 1^{er} septembre 1921 à 14 h. 58 au laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital Pasteur, on injecte sous la peau d'une cobaye femelle, près du terme de sa gestation, 2 centimètres cubes d'une solution aqueuse de bromure de sodium à 0^{gr},50 par centimètre cube.

A 15 h. 05, la même dose fut renouvelée.

A 15 h. 13, par hystérotomie, extirpation du fœtus

n° 1, situé à la partie supérieure de la corne droite.

A 15 h. 20, extirpation du fœtus n° 2, situé dans la partie inférieure de la corne droite.

A 15 h. 25, extirpation du fœtus n° 3, situé dans la corne gauche.

Le dosage effectué calorimétriquement selon la réaction de Denigès et Chelle, modifiée par Lebeau, a donné les résultats suivants :

	COBAYES		
	N° 1	N° 2	N° 3
Poids de l'animal humide, en grammes.. . . .	87	78	101
Poids de l'animal sec à 100°, en grammes...	25,75	24,6	30,2
Quantité de brome dans le poids total de l'animal, en milligrammes.	0,72	1,28	1,21

indiquant le passage du brome, puis son élimination.

Nos recherches sur le brome ont été entreprises en injectant un produit, que nous devons aux laboratoires Robin, le Bromone.

Il s'agit d'une combinaison organique de brome et de peptone, sous forme d'une solution injectable dosée à 0^{gr},05 de brome par centimètre cube.

Les tissus à analyser ont été pesés humides puis broyés et desséchés à l'étuve à 100° jusqu'à poids constant. L'attaque d'une partie aliquote a été faite par la méthode de Damiens (Bulletin des Sciences pharma-

cologiques, décembre 1920, janvier-février 1921). Le dosage a été effectué calorimétriquement selon la réaction de Denigés et Chelle, modifiée par Lebeau.

La teneur de ces tissus en Brome est exprimée en milligrammes par 100 grammes de tissu. Par ailleurs, on tiendra compte que normalement 100 grammes de (poids frais) matière animale renferment 0^{mg},05 à 0^{mg},25 de brome.

Cobaye n° 1. — Le 7 mars 1935 à 10 h. 45. — Injection de 6 centimètres cubes de Bromone (soit 0^{gr},30 de Br.) qu'il supporte très bien sans malaise; à 11 h. 45, on sacrifie l'animal et l'on extrait 3 fœtus (poids moyen 22 grammes) et 3 placentas.

	POIDS A L'ÉTAT FRAIS EN GRAMMES	TENEUR EN BROME MILLIGRAMMES PAR 100 GRAMMES
Fœtus. . . .	67	0,32
Placenta. . .	13,67	0,28
Foie maternel.	24,49	0,13

Cobaye n° 2. — Le 7 mars 1935 à 14 h. 40. — Injection de 12 centimètres cubes de Bromone Robin (soit 0^{gr},60 de brome). A 15 h. 20, l'animal qui a bien supporté la dose est sacrifié et l'on en extrait 2 fœtus (poids moyen 16 grammes) dans une corne, l'autre étant vide.

	POIDS A L'ÉTAT FRAIS EN GRAMMES	TENEUR EN BROME MILLIGRAMMES PAR 100 GRAMMES
Fœtus. . . .	32,01	0,59
Placenta. . .	8,94	0,79
Foie maternel.	136	1,07

Cobaye n° 3. — Le 7 mars 1935 à 15 heures. — On injecte 8 centimètres cubes de Bromone Robin (soit 0^{gr},40 de brome). A 15 h. 40, l'animal est prostré et semble précocement touché par l'intoxication. On le sacrifie et l'on extrait 2 fœtus de la corne droite (poids moyen 17 grammes) et 2 autres de la corne gauche.

	POIDS A L'ÉTAT FRAIS EN GRAMMES	TENEUR EN BROME MILLIGRAMMES PAR 100 GRAMMES
Fœtus. . . .	68,5	0,48
Placenta. . .	13,32	0,44
Foie maternel.	29,20	0,36

Cobaye n° 4. — Le 21 mars 1935 à 10 h. 20. — Injection de 4 centimètres cubes de Bromone Robin (soit 0^{gr},20 de brome). A 11 heures l'animal qui a bien supporté la dose est sacrifié et on trouve 4 fœtus dans une corne, rien dans l'autre.

	POIDS A L'ÉTAT FRAIS EN GRAMMES	TENEUR EN BROME MILLIGRAMMES PAR 100 GRAMMES
Fœtus. . . .	84	0,16
Placenta. . .	17,21	0,23
Foie maternel.	29,13	0,18

Cobaye n° 5. — Le 21 mars 1935 à 15 h. 15. — Injection de 6 centimètres cubes de Bromone Robin (soit 0^{gr},30 de brome). A 15 h. 55, l'animal qui a bien supporté la dose est sacrifié. On extrait deux petits d'une corne et un de l'autre.

	POIDS A L'ÉTAT FRAIS	TENEUR EN BROME
	EN GRAMMES	MILLIGRAMMES PAR 100 GRAMMES
Fœtus. . . .	106	0,41
Placenta. . .	15,52	0,48
Foie maternel.	29,80	0,15

Cobaye n° 6. — Le 21 mars 1935 à 15 h. 30. — Injection de 10 centimètres cubes de brome et à 15 h. 50 l'animal commence à s'inquiéter et à souffrir, puis il est sacrifié prématurément à 16 heures. On y trouve deux petits morts dans une corne, un dans l'autre.

	POIDS A L'ÉTAT FRAIS	TENEUR EN BROME
	EN GRAMMES	MILLIGRAMMES PAR 100 GRAMMES
Fœtus. . . .	57	0,49
Placenta. . .	11,97	0,48
Foie maternel.	32,58	0,32

Conclusion. — Ces résultats montrent des chiffres très comparables entre le fœtus 0,32 et le placenta 0,28 donnant l'idée d'une simple diffusion.

CHLORE

Son étude a excité la curiosité des expérimentateurs. Porak (1878) continuant ses recherches dans la série des

halogènes et chez la femme en travail, administra le chlorate de potassium par la voie gastrique. L'auteur retrouve la substance dans l'urine du nouveau-né, recueillie immédiatement après la naissance ; il constate au contraire son absence dans le liquide amniotique. Pour déceler le chlorate, Porak a eu recours à la solution étendue d'indigo qui se décolore immédiatement en présence des moindres traces du corps en liberté.

Expérimentalement, Plottier (1894) fait chez le cobaye une injection sous-cutanée de chlorate de potasse et, par l'intermédiaire de la solution d'indigo, décèle la présence du sel dans le liquide amniotique, le fœtus et le placenta.

Brandstrup (1930), au cours de ses recherches sur le passage des substances chimiques de la mère au fœtus à la fin de la gestation, a étudié le chlorure de sodium chez la lapine pleine. Étant donné l'existence normale de ce sel dans l'organisme, l'auteur a prélevé d'abord du sang maternel et celui d'un fœtus témoin. Il a injecté ensuite le sel dans la veine marginale de l'oreille de la femelle. Ensuite il préleva à intervalles réguliers et simultanément, d'une part, du sang à la mère, d'autre part à un fœtus qu'il décapitait pour en recueillir le sang. La méthode de Van Slyke a été utilisée pour doser la chlorémie. Une série de cinq expériences démontra que le placenta de la lapine dans le dernier quart de la grossesse est perméable à l'ion Cl^- et que la chlorémie fœtale augmente rapidement quand la chlorémie maternelle augmente.

FLUOR

La possibilité du retentissement de l'intoxication fluorique chronique de la mère sur le fœtus vient d'être démontrée dans un travail de Velu (1933). Cet auteur a établi, à la suite de nombreuses recherches, l'existence dans toute les zones phosphatées de l'Afrique du Nord d'une fluorose chronique de l'homme et des mammifères, d'origine hydrique connue au Maroc sous le nom de « Darmous ». Elle existe d'ailleurs aux États-Unis, en Argentine, en Espagne, en Italie, en Chine et au Japon comme le prouvent diverses publications faites à ce sujet.

Cette affection se caractérise par une dystrophie dentaire de la denture de remplacement, elle évolue silencieusement et peut même constituer, comme l'a signalé Velu, une véritable intoxication inapparente.

Expérimentalement, elle provoque la cachexie, parfois même la suppression des cycles oestriques. L'observation d'animaux abreuvés avec une eau très riche en fluorures a permis à Velu de vérifier les lésions fœtales. Ce sont les équidés qui offrent les lésions les plus curieuses : tous les petits nés dans la ferme présentaient des altérations pathologiques des incisives de lait ; les pinces qui sortent vers le dixième jour ne sont pas atteintes ; ces lésions ne peuvent être que d'origine fœtale. On ne peut concevoir aucun doute sur cette origine pour les mitoyennes ; l'expérience a en effet permis à l'auteur de

prouver qu'il faut au moins six mois d'intoxication avant la sortie des dents chez le mouton pour constater les signes discrets de la dystrophie.

Cette constatation est importante. Elle permet de ranger le fluor, à côté des autres halogènes, parmi les substances traversant le placenta. Elle souligne combien la question des fluoroses chroniques doit retenir l'attention de l'hygiéniste étant donné la fréquence des eaux qui renferment le fluor à un taux nocif (deux à dix milligrammes par litre), ainsi que le nombre des industries (phosphates, cryolithes, aluminium) qui exposent les ouvriers à cette affection.

Troisième famille.

PHOSPHORE, ARSENIC, ANTIMOINE, BISMUTH.

Dans cette famille sont groupés le phosphore et l'arsenic auxquels on annexe l'antimoine et le bismuth.

Ces corps présentent des caractères communs, beaucoup moins nets que ceux de la première famille.

PHOSPHORE

Miura (1884) ayant fait ingérer à des lapines et à des cobayes pleines, à terme, de l'huile phosphorée, put

A. FARÈS.

constater chez les fœtus des lésions de dégénérescence analogues à celles déterminées par la drogue chez la mère. L'auteur conclut ainsi au passage du phosphore à travers le placenta.

Porak (1894) confirme ces expériences en retrouvant les mêmes lésions de dégénérescence, en particulier la stéatose du foie, néanmoins la recherche du phosphore dans les tissus a été négative.

Borri (1898) au cours d'expériences faites sur des lapines et des cobayes pleines, a décelé le phosphore dans le sang fœtal quelques heures après l'administration.

Lachowski (1923) a injecté dans le péritoine de la lapine 0 gr. 80 de lécitine en solution huileuse et l'animal fut sacrifié vers le 50^e jour de la gestation.

A l'ouverture du péritoine, l'auteur a été frappé par la présence de nombreuses trainées graisseuses sur tous les organes et en particulier sur les membranes et le placenta. Ce placenta fixé au Flemming montra d'énormes gouttes de graisses, surtout dans les vaisseaux fœtaux. Dans les autres organes le phosphore n'a pu être mis en évidence par aucune méthode. L'auteur conclut que, comme pour le fer, c'est autour des vaisseaux fœtaux qu'on retrouve le phosphore dans le placenta.

ARSENIC

Depuis l'introduction de la thérapeutique arsenicale dans le traitement de la femme enceinte syphilitique, le

pronostic fœtal a considérablement changé. Nous rappellerons à ce sujet, le travail princeps de M. le Pr Couvelaire, sur les dispensaires anti-syphilitiques annexés aux maternités. Sur 21 femmes syphilitiques traitées par l'arsénobenzol, avant et pendant la gestation, 21 enfants vivants. Sur 29 femmes bien traitées pendant la gestation, 27 enfants vivants. Sur 36 femmes assez bien traitées pendant la gestation, 33 enfants vivants. Sur 16 femmes insuffisamment traitées, 9 enfants vivants. Sur 53 femmes non traitées, 20 enfants vivants.

Cette action curative de l'arsenic sur le fœtus est nette, non seulement chez les femmes syphilitiques qui sont elles-mêmes améliorées par le traitement, mais même dans certains cas où elles semblent arséno-résistantes. Ainsi on a rapporté les cas très intéressants de certaines mères syphilitiques qui avaient été traitées pendant leur grossesse par l'arsenic, et qui, malgré une réaction de Wassermann positive avant et après l'accouchement, donnèrent naissance à des enfants exempts de tout signe clinique ou humoral de syphilis congénitale. Il est intéressant, étant donné ces résultats, de savoir si l'arsenic passe à travers le placenta.

Keber a rapporté à une date déjà ancienne (1863) l'observation d'une femme qui s'était empoisonnée au quatrième mois de sa grossesse avec de l'arsenic. Deux jours après elle mourait et on ne pouvait déceler l'arsenic dans les cendres du fœtus. Même résultat négatif dans un cas de Filomusi-Guelfi (1888) où l'intoxication remontait à seize jours et où il y eut une expulsion d'un macéré au terme de sept mois.

L'arsenic employé à doses thérapeutiques n'avait pas été retrouvé dans le fœtus humain par Porak au cours de ses premières recherches (1878); mais il notait que les doses administrées ont été telles que la quantité susceptible de revenir au fœtus peut être trop faible pour être sensible aux réactifs. Des recherches expérimentales ultérieures en 1894, faites avec l'arsénite de potassium chez le cobaye, permirent à Porak de constater que le passage au fœtus était possible mais inconstant. De ces expériences, Porak conclut que le placenta se laisse difficilement traverser par l'arsenic. Il n'a pas fait de recherches de l'arsenic dans le tissu placentaire¹.

De Arcangelis (1891) a vu dans l'arsenicisme chronique, que le passage était possible, mais difficile.

Plotier (1897), expérimentant avec l'arséniate de soude, put mettre en évidence le passage de l'arsenic

1. Expériences de Porak. *Chatte n° 1*. Dose totale ingérée en centigrammes 3,1, durée de l'expérience en jours 12. Présence de l'arsenic dans le fœtus 0. — *Cobaye n° 3*. Poids 767, dose totale d'arsenic ingérée 6, durée de l'expérience en jours 4. Présence d'arsenic dans le fœtus 0. — *Cobaye 3 bis*. Poids 1075, dose totale d'arsenic ingéré 3 centigrammes, durée de l'expérience en jours 4, présence d'arsenic dans le fœtus 0. — *Cobaye n° 4*. Poids 857, dose totale en centigrammes 2,5, durée de l'expérience en jours 5, présence d'arsenic dans le fœtus 0. — *Cobaye n° 5*. Poids 885, dose totale injectée 0,30, durée de l'expérience en jours 7, présence d'arsenic dans le fœtus 0. — *Cobaye n° 11*. Poids 675 grammes, dose totale en centigrammes 21,9, durée de l'expérience en jours 39, présence de l'arsenic dans le fœtus +.

Nota. — 1, 3, 3 bis, et 4 ingestion, 5 et 11 injection hypodermique.

de la mère au fœtus au moyen de l'appareil de Marsh.

Meyer (1915) signale que le salvarsan ne franchit pas le placenta et son action tiendrait à :

- 1° ce qu'il améliorerait l'état de la mère,
- 2° à ce qu'il rendrait le placenta moins perméable aux toxines syphilitiques.

Underhill et Amatruda (1923) ont expérimenté sur des lapines et des chattes au moyen des injections intra-veineuses d'arsénobenzène. Après un nombre variable d'injections, les animaux furent sacrifiés. Les tissus maternels fœtaux et les placentas furent examinés séparément et l'arsenic mis en évidence par la méthode de Gutzeit modifiée par Sanger et Block. Dans chaque cas, des traces d'arsenic furent trouvées dans le tissu fœtal, mais il s'agissait de quantités de l'ordre du micromilligramme et insignifiantes par rapport aux quantités trouvées dans le placenta et le foie maternel. Ces auteurs concluent que l'action spirochéticide a lieu dans le placenta.

Notre maître, M. le Professeur agrégé Vignes, a repris l'étude de cette question avec l'aide de M. Degust et leur travail fit l'objet d'une communication à la Société de Biologie (4 juillet 1925).

Ils ont recherché si, dans le placenta humain à terme ou au voisinage du terme, après injection de novarsénobenzol, pendant la gestation, il y avait, comme pour le polonium, fixation sur le revêtement des villosités. Pour cela ils ont dosé l'arsenic : 1° dans un premier échantillon prélevé par épluchage aussi soigné que possible de la surface maternella du placenta, avec l'idée de pro-

curer surtout de la caduque ; et 2° dans un second échantillon prélevé sur le côté fœtal du placenta avec l'idée de se procurer surtout des villosités. Le dosage de l'arsenic a été pratiqué suivant la technique de G. Bertrand (technique originale sans employer aucune des modifications qui ont été proposées par certains auteurs). Les résultats obtenus furent positifs, voici le détail des observations :

Cas n° 1. — *M^{me} B...* a reçu des injections de 3^{gr},30 d'arsenic pendant sa grossesse, la dernière injection un jour avant l'accouchement. Poids de l'enfant à la naissance : 2 230 grammes. Poids du placenta 430 grammes. L'analyse du placenta a démontré la présence de 0^{mgr},15, pour 100 grammes dans la partie surtout fœtale et 0^{mgr},02 pour 100 grammes dans la partie surtout maternelle.

Cas n° 2. — *M^{me} A...* a reçu en injections 2^{gr},70 d'arsenic (Novar) pendant sa grossesse, la dernière injection eut lieu 34 jours avant l'accouchement. Naissance de deux jumeaux pesant séparément 4 100 grammes et 2 810 grammes. Placenta unique pesant 1 250 grammes. L'analyse du placenta démontra une teneur de 0^{mgr},03 pour 100 grammes dans la partie surtout fœtale et 0^{mgr},001 dans la partie surtout maternelle.

Cas n° 3. — *M^{me} J...* reçut 19^{gr},90 de Novar pendant la grossesse, la dernière injection eut lieu 14 jours avant l'accouchement. Naissance d'un enfant pesant 3 100 grammes, placenta pesant 620 grammes. L'analyse du placenta mit en évidence 0^{mgr},01 pour 100 grammes dans la partie surtout fœtale et seulement des traces dans la partie surtout maternelle.

Les auteurs concluent ainsi :

1° La teneur en arsenic est nettement plus élevée dans la partie surtout fœtale du placenta que dans la partie surtout maternelle ;

2° Pour chacun des cas, le rapport entre la teneur des deux échantillons s'est trouvé être, sinon exactement proportionnel, du moins dans un ordre de grandeur approximativement comparable.

Ludwig Kraul et Bodnar (novembre 1925) ont constaté que si on injecte des arsenicaux, il y a plus d'arsenic dans le sang du cordon que dans le sang rétroplacentaire.

Ziemke (mars 1929), d'après certaines recherches, conclut d'une manière absolue au passage de l'arsenic à travers le placenta. Pour cet auteur, la plus grande partie du poison est retenue par le placenta qui possède ainsi un rôle protecteur et tant qu'il n'est pas lésé, la quantité du poison qui passe est très faible. Enfin l'arsenic se fixe chez le fœtus dans le foie et s'élimine par le tube digestif, et l'auteur ajoute que cette faible quantité d'arsenic qui passe ne peut pas provoquer l'avortement.

Candela (décembre 1929), dans un très beau travail, joint à l'analyse chimique, la démonstration histologique et étudie le mécanisme du passage des arsénobenzènes de la mère au fœtus et la fonction du système réticulo-endothélial vis-à-vis de la substance injectée. Ces recherches ont permis à l'auteur de formuler les conclusions suivantes :

1° A la suite du traitement par les arsénobenzènes chez la femelle pleine, l'analyse chimique des tissus

maternels ; fœtal et du liquide amniotique confirment le passage de l'arsenic de la mère au fœtus. Cela est encore démontré par la méthode histochimique qui met en évidence ce corps dans le placenta, où il est distribué irrégulièrement dans les éléments cellulaires et le stroma de la partie maternelle de cet organe et sous forme d'embolies dans des vaisseaux veineux de la partie fœtale de ce même organe ; enfin sous forme de fines granulations dans le foie et les reins du fœtus.

2° Dans le foie maternel et fœtal, l'arsenic se localise surtout dans les éléments du système réticulo-endothélial comme pour les substances colorantes (carmin) ce dernier système étant d'ailleurs en hyperfonctionnement chez la femme gravide.

Eastmann, en 1931, rechercha l'arsenic dans 21 placentas humains de syphilitiques ayant reçu un traitement arsénical pendant leur grossesse. Après que dix placentas furent analysés, il divisa les onze placentas restant en portions maternelle et fœtale pour avoir des résultats plus significatifs, employant ainsi la méthode de notre maître, M. Vignes, il constata que : 1° l'arsenic est retenu par le placenta pendant une période de cinquante jours environ après la date de la dernière injection et cette durée semble être en rapport avec la dose injectée par semaine et 2° qu'une rétention arsenicale se fait surtout dans la portion fœtale du placenta, confirmation du fait déjà mis en évidence par notre maître M. Vignes dans ses recherches plus haut citées.

Ultérieurement Eastman et Dippel (1933) pratiquèrent l'injection d'arsenic chez 17 femmes enceintes et dans

un intervalle variant de 1 heure à 25 heures avant l'accouchement. A la naissance, ils recherchèrent l'arsenic 1° dans le sang maternel par une ponction veineuse au bras opposé à celui où fut pratiquée l'injection ; et 2° dans le sang fœtal de la veine ombilicale, et 3° en se fondant sur le fait que l'arsenic s'élimine par la bile, dans le méconium. De ces recherches les auteurs tirent les conclusions suivantes :

1° L'arsenic n'est pas décelable dans le sang fœtal, même dans les cas où l'on a constaté une forte concentration arsenicale dans le sang maternel (à l'exception de 6 cas où l'on a trouvé des traces). 2° Dans le méconium des nouveau-nés, l'arsenic est constamment présent dans les cas où la mère avait eu de l'arsenic durant la grossesse.

3° Enfin, ayant constaté dans 6 cas la présence de traces d'arsenic de l'ordre de 5 milligrammes pour 100 centimètres cubes de sang fœtal (soit environ la centième partie de la concentration maternelle), les auteurs concluent au passage de l'arsenic de la mère au fœtus en petites quantités par un processus autre que celui de la simple diffusion.

Lebedewa (1934) étudiant la même question pratiqua des injections intraveineuses d'arsenic chez les souris blanches aux différents stades de la gestation. L'animal sacrifié, l'auteur rechercha la présence de l'arsenic dans le foie maternel, le placenta et le fœtus, après préparation préalable des organes. La comparaison avec la concentration d'une solution standard à l'aide du néphélomètre permet de connaître la concentration de la solu-

tion étudiée. De ses recherches, l'auteur conclut, dans la majorité des cas, à l'absence de passage de l'arsenic de l'organisme maternel au fœtus, sauf dans quelques cas rares où l'on a pu par l'analyse chimique trouver dans l'embryon des traces d'arsenic. Enfin, l'auteur cite la présence de l'arsenic dans les cellules placentaires par la méthode histo-chimique.

Nous pouvons ajouter aux chiffres déjà cités dans les recherches de notre maître en 1924, d'autres chiffres plus récents obtenus en examinant suivant la même méthode le placenta d'une de ses clientes (observation 832). Cette femme pendant le dernier trimestre de sa grossesse avait pris quatre jours par semaine des comprimés de tréparsol à la dose de : 1 comprimé le 1^{er} jour, 2 comprimés le 2^e jour, 3 comprimés le 3^e jour et 4 comprimés le 4^e jour. La femme ayant eu ses dernières règles le 13-16 novembre accoucha le 20 juillet au terme de huit mois environ d'un enfant pesant 2400 grammes. Poids du placenta 510 grammes. La dernière prise de tréparsol avait eu lieu le 12 juillet 1934. L'analyse a démontré une teneur plus riche dans la partie surtout fœtale du placenta soit 0mgr.04 pour 100 grammes et 0mgr.02 pour 100 dans la partie surtout maternelle.

De toutes ces nombreuses recherches, variables quant aux sujets expérimentés et des méthodes employées découlent quelques faits sur lesquels tous les auteurs sont d'accord et qui peuvent se résumer ainsi :

1° L'arsenic, malgré que, pour une fin thérapeutique ait été employé à des doses extraphysiologiques, ne se retrouve dans le fœtus qu'à l'état de traces en quantité

inférieure à un micromilligramme pour 100 grammes.

2° L'emmagasinement de l'arsenic se fait surtout dans le placenta et plus particulièrement dans sa portion fœtale qui en contient environ trois à quatre fois plus que la portion maternelle.

Cette quasi-absence de l'arsenic dans le tissu fœtal est d'une importance clinique considérable, la drogue peut être administrée dans le traitement de la femme enceinte syphilitique aux mêmes doses injectées aux femmes en dehors de la gestation, sans crainte d'aucun effet toxique sur le fœtus.

De plus, la présence de l'arsenic dans le tissu fœtal à l'état de traces seulement incite à chercher ailleurs que dans l'organisme fœtal la cause de l'action spécifique et bienfaisante exercée par l'arsenic dans le traitement prophylactique de la syphilis congénitale. Et, la plupart des auteurs pensent que les explications plausibles pouvant être données sur la grande efficacité du traitement prophylactique de la syphilis congénitale doivent être rangées sous deux rubriques :

1° L'arsenic, emmagasiné en grande quantité sur le revêtement des villosités, agit peut-être sur les propriétés d'immunisation antisyphilitiques du sang fœtal.

2° L'arsenic, emmagasiné en grande quantité sur les villosités, peut faire barrière contre les infections et surinfections provenant du sang maternel.

Ces hypothèses expliqueraient le bénéfice que tire l'enfant d'une syphilis lorsque celle-ci est traitée par l'arsenic d'une façon précoce et continue.

Mais il y a un fait évident, c'est que le traitement

même pratiqué assez tard chez la femme enceinte syphilitique donne des succès surprenants. D'après Moore, même une dose unique d'arsenic peut modifier le pronostic fœtal.

ANTIMOINE

Lebedewa (1934) étudiant la perméabilité placentaire vis-à-vis de ce corps injecta le tartre stibié dans la veine de la souris blanche pleine. Pour déceler la substance fut employée la méthode de Von Uthein, basée sur la formation d'une combinaison entre l'antimoine et l'iodure de potassium et qui par adjonction de strychnine donne lieu à un sel soluble, elle permet de déceler des quantités d'antimoine supérieures à 0 mgr. 2, dans 20 centimètres cubes. L'auteur mit ainsi en évidence la présence du corps dans les tissus maternels et le placenta et son absence complète dans l'organisme fœtal.

BISMUTH

L'usage du bismuth dans le traitement prophylactique de la syphilis congénitale est une conséquence logique de son action en dehors de la grossesse.

En 1924, époque à laquelle les documents à ce sujet étaient peu nombreux, notre maître, M. le Pr agrégé

Vignes, émit son opinion personnelle sur la question dans le livre de Brin et Legrain et où il déclare avoir obtenu des enfants viables et semblant normaux, après avoir injecté du bismuth aux mères pendant la gestation, alors qu'à des gestations antérieures ces femmes avaient eu des enfants morts. Notre maître croit que si une femme est fécondée pendant qu'elle subit un traitement bismuthé et qu'elle continue à être soignée par les sels de bismuth pendant sa gestation, on doit obtenir de bons résultats. Cette opinion est d'ailleurs partagée par d'autres auteurs qui ont rapporté des cas où le bismuth a pu conduire une grossesse à terme et a permis la mise au monde d'un rejeton bien portant, à ne citer que l'observation originale rapportée par M^{me} Cabouat dans sa thèse et celles de Müller et de Tryb et Benet, citées par Levaditi.

Par contre Manuel Luis Perez, qui est l'un des plus éminents parmi les jeunes obstétriciens de l'école argentine, a été très déçu par l'emploi du bismuth chez les femmes syphilitiques en état de gestation; vingt-trois pour cent d'insuccès, chiffre bien supérieur au pourcentage de succès obtenus grâce aux arsenicaux, et égal à celui du mercure; très supérieur à celui de l'association arsenico-mercure-iode.

Léonard et Love (1928) expérimentèrent sur des lapines et des chattes pleines partagées en deux séries. Dans un premier lot ils injectèrent un sel insoluble, le tartrate double de bismuth et de potassium en suspension huileuse; le deuxième lot reçut un sel soluble, le tartrate double de bismuth et de sodium. Le bismuth dans ces

deux formes de tartrates alcalins solubles et insolubles passe à travers le placenta de la lapine à la suite d'injection d'une dose mortelle dans les muscles de l'animal gravide. Quarante huit heures après l'injection intra-musculaire chez la mère, d'une dose unique et submortelle, le métal est décelable dans le fœtus surtout dans le rein. Le pourcentage de bismuth, dans une quantité donnée de rein fœtal, varie entre la moitié et la quantité totale du taux contenu dans le rein maternel. Le bismuth ne s'accumule pas en forte proportion dans le placenta, après l'injection intramusculaire unique chez la lapine pleine. La teneur en bismuth par gramme de placenta dépasse à peine celle trouvée dans l'utérus de la lapine non pleine. Quarante-huit heures après injection intramusculaire d'une dose plus élevée que la dose mortelle, on ne décèle pas le bismuth dans le tissu hépatique de tout un lot de fœtus.

G. Abruzzese (1929) a poursuivi des recherches chimiques et radiologiques du bismuth chez les femmes et les lapines gravides, examinant le placenta, les membranes, les tissus maternels et fœtaux, l'urine des enfants à la naissance et durant l'allaitement. Chez la femme, le bismuth se retrouve dans le placenta en très faible quantité, mais on n'en a pas trouvé dans les tissus fœtaux. L'urine du fœtus à la naissance ne contient pas de bismuth, mais cette substance apparaît dans l'urine au cours de l'allaitement. Chez la lapine, l'auteur a retrouvé des résultats presque identiques, lorsque la voie d'introduction du bismuth est la même que chez la femme. Mais, si au lieu de la voie intra-musculaire ordinaire, on

fait usage de la voie intraveineuse, le bismuth se retrouve facilement dans l'organisme fœtal et sur le filtre placentaire.

Pack, Scharnagel et Veal (1930) ayant injecté par voie musculaire chez la chatte et la lapine pleines du « bismudal » contenant 68 pour 100 de phénylformitate de bismuth, ont confirmé le passage du bismuth à travers le placenta après l'emploi de doses mortelles. En outre ils ont constaté l'existence de modifications histologiques au niveau du rein fœtal, consistant dans la dégénérescence des cellules des tubes contournés et la congestion des capillaires, à la suite d'une dose égale à 60 fois au moins la dose thérapeutique employée chez l'homme.

Enfin Lebedewa (1934) dans ses recherches au moyen de Bismuth Yatrène A, a injecté la dose de 0 cc. 06 pour 1 gramme de poids, d'une solution au 1/10 dans la veine de la souris blanche pleine. Les animaux furent sacrifiés quinze minutes après l'injection et la recherche du bismuth effectuée par la méthode calorimétrique de Von Badner et Karell dont la sensibilité atteint 0 mgr. 01 pour 20. Dans la totalité des cas, on a constaté l'absence du Bi dans le fœtus.

Le fait que le bismuth ne séjourne pas longtemps dans le placenta est confirmé par l'observation inédite suivante de notre maître (Obs. 1840).

Une femme a eu quatre séries d'Iodobismuthate Ercé, la dernière six jours avant l'accouchement et elle a reçu aussi six injections de lipoiodol Cyba, la dernière a été pratiquée le même jour que l'iodobismuthate. Il a été trouvé par M. Ch. O. Guillaumin les résultats suivants :

la quantité d'iode contenue dans le placenta était de 0 mgr. 10 pour 100 grammes de matière fraîche. Par contre la recherche du bismuth a été entièrement négative malgré toute précaution pour prévenir les pertes par volatilisation. La vérification de l'absence de bismuth a été confirmée par spectrométrie, ce qui permet d'affirmer une sensibilité atteignant le millième de milligramme.

Conclusion. — Toutes ces recherches nous autorisent donc à conclure au passage possible du bismuth de la mère au fœtus et à l'absence de fixation sur le placenta

DEUXIÈME PARTIE

MÉTAUX

Première famille. — MÉTAUX ALCALINS (monovalents).

Dans ce groupe, se trouvent réunis le lithium, le sodium et le potassium, auxquels on annexe l'argent et le thallium par suite de leur monovalence.

Nous passerons sous silence, le potassium et le sodium, constituants normaux de l'organisme et par suite difficiles à étudier pour nous occuper en particulier du lithium.

LITHIUM

Son intérêt se conçoit aisément par le fait de son emploi dans la thérapeutique de certaines affections diathésiques.

C'est Plottier (1894) qui fut le premier à étudier le

passage de ce corps. Pour ce, il injecta sous la peau d'une cobaye femelle pleine, du chlorure de lithium. Pour déceler la substance injectée, Plottier employa la méthode spectroscopique, le lithium se caractérisant par une raie rouge spectroscopique fugace accompagnant celle du sodium. La présence du métal fut ainsi mise en évidence dans le fœtus, le placenta et le liquide amniotique et permet à l'auteur de conclure au passage du métal à travers le placenta.

Il n'a été fait, à notre connaissance, d'autres recherches ultérieures concernant ce corps.

ARGENT

Son étude fut entreprise par Copper qui injecta par voie intraveineuse l'argent colloïdal chez la chèvre pleine. L'analyse démontra l'absence complète du métal dans le liquide amniotique et l'urine du fœtus.

THALLIUM

Ce corps fut injecté par Bell en 1925 dans le but d'étudier son effet sur l'épithélium chorial. Sur cinq animaux injectés deux mirent bas à terme et l'extraction fœtale fut pratiquée chez les trois autres. L'examen histologique a démontré dans un premier cas des annexes

foetales normales et dans les deux derniers cas un processus abortif en évolution, caractérisé par des foyers d'hémorragies et de nécrose localisés dans les parties profondes du placenta maternel. L'auteur en conclut à l'atotoxicité relative de ce corps et au fait que l'avortement qu'il provoque est incertain et résulte de la nécrose du placenta maternel.

Deuxième famille. — MÉTAUX ALCALINO-TERREUX
(divalents).

Avec le baryum et le calcium, le strontium fait partie de la famille des alcalino-terreux. Le calcium constituant normal de l'organisme n'a pas été essayé dans ces recherches. Quant au baryum, sa toxicité très accentuée chez les animaux est un obstacle à son emploi dans l'expérimentation qui nous intéresse. Le strontium au contraire fut étudié de bonne heure et par Plottier en même temps que le lithium.

STRONTIUM

Dans ses expériences, Plottier administra une solution aqueuse de bromure de strontium par voie digestive

chez la lapine et en injection hypodermique chez la cobaye. Mais dans ces cas le résultat obtenu fut négatif et l'analyse démontra l'absence du métal chez le fœtus, le placenta et dans le liquide amniotique.

De même que pour le lithium il ne semble pas avoir été fait de recherches ultérieures à leur sujet.

Cela nous permet donc, au moins actuellement, de conclure à l'absence de passage de ce métal à travers le filtre placentaire.

Quatrième famille. — CUIVRE. MERCURE. PLOMB.

C'est là un groupe très peu naturel dont les analogies chimiques sont peu nombreuses.

CUIVRE

L'étude de ce métal a été l'objet de plusieurs recherches. C'est Clouet (1869) qui fut le premier à affirmer les échanges de sels de cuivre.

Philippeaux (1879) dans une expérience put démontrer le passage en faible quantité de cuivre après ingestion par une lapine pleine de 2 grammes de sous-acétate de cuivre en dix jours.

L'animal eut 10 petits (poids frais 500 grammes et poids sec 26 grammes) dans lesquels l'analyse a décelé cinq milligrammes de métal ingéré. Preyer considère

cette quantité comme bien faible pour ne pas devoir être attribuée à une cause d'erreur.

Porak (1894) dans ses expériences sur des cobayes a décelé le cuivre dans le placenta et les fœtus après ingestion par la mère de sulfate de cuivre (dans 2 expériences) et de carbonate de cuivre (4 autres expériences) où l'administration du cuivre avait cessé avant la parturition.

Dans une de ses observations où l'administration du cuivre avait cessé avant la parturition, il y avait plus de cuivre dans les tissus fœtaux que dans les tissus maternels. C'est du moins ce qu'on peut lire dans le texte : « La totalité du poison recueilli chez tous les petits de la même portée dépasse la quantité accumulée chez la mère ». Enfin l'analyse montre la présence du cuivre dans le foie, le cerveau et la peau.

Baum et Seeliger (1896) administrent pendant 54 jours et à la dose de 0^{gr},25 du sulfate de cuivre à une chienne pleine.

Quinze jours avant la fin de l'administration l'animal mettait bas sans avoir présenté de signes d'intoxication. Un petit sacrifié le lendemain de sa naissance permit de constater la présence du cuivre dans son foie (0,024 pour 1 000) et l'absence du métal dans le rein.

Les autres survivants, normaux jusqu'au 10^e jour, furent pris alors de convulsions qui ont abouti à la mort après 2 semaines. Le foie du petit mort le dernier renfermait plus de cuivre que le premier sacrifié (0,031 pour 1 000 de cuivre) et les auteurs concluent au fait que les petits ont absorbé du cuivre par le lait maternel.

Blair Bell (1925), dans ses intéressantes recherches déjà citées à propos du plomb, étudia l'effet qu'exerce le cuivre sur le revêtement villositaire chez la lapine pleine. Pour ce, il injecta dans la veine marginale de l'oreille le cuivre sous forme de préparation ionique et colloïdale (ces dernières titrées à 0,1 et 0,05 pour 100 de cuivre, sont très toxiques, aussi ne furent employées que de très petites doses (environ 30 centimètres cubes).

Sur neuf animaux injectés, quatre sont morts d'intoxication aiguë avec des hémorragies généralisées à toutes les viscères. Sur quatre des survivants, l'auteur pratiqua l'extraction des fœtus et constata dans deux cas que les annexes fœtales étaient indemnes à l'examen histologique, le quatrième et le sixième jour après l'injection ; dans les deux autres cas, au contraire, l'examen histologique démontra l'existence d'un processus abortif en évolution marquée par l'existence d'hémorragies et de thromboses dans les parties profondes du placenta maternel, ce qui s'oppose à ce qui se produit avec le plomb où l'atrophie des villosités est marquée. L'auteur conclut que le cuivre employé en doses submortelles a un effet d'avortement incertain et qu'il n'y a pas une quantité théoriquement définie qui donne véritablement l'avortement sans léser la mère.

Conclusion. — Nous en concluons que le cuivre passe à travers le placenta et se retrouve chez le fœtus.

PLOMB

La question du passage du plomb à travers le placenta a été souvent évoquée par suite de l'emploi de ce poison dans l'avortement et son action sur le fœtus.

En 1860 Constantin Paul publia l'observation d'une femme qui avait eu trois beaux enfants avant de s'exposer à l'intoxication par le plomb et qui, au contraire, après s'y être exposée, eut sur 10 gestations 8 avortements, un mort-né, et un seul enfant né vivant, lequel mourut à quatre mois. Dans la suite l'importance de ce fait fut confirmée par de nombreux travaux.

Pour expliquer le mécanisme des accidents observés, de nombreuses recherches furent effectuées afin de déceler la présence du plomb dans les cendres des petits nés de femmes ou de femelles intoxiquées.

Prévost et Pinet (1889) ont empoisonné pendant des mois des cobayes et des rats et n'ont jamais retrouvé le métal chez le fœtus, sauf dans un seul cas où le nouveau-né contenait des traces.

H. Legrand et Winter (1889) ont trouvé du plomb dans le foie d'un nouveau-né (plusieurs milligrammes pour 100 grammes de tissu) dont la mère était atteinte de saturnisme.

Porak (1894) a injecté du carbonate de plomb à des femelles pleines et a retrouvé du plomb chez le fœtus né vivant. D'après l'auteur, le foie, la rate, les centres

nerveux, la peau sont les organes du fœtus qui en fixent le plus ; les intestins, les reins, les muscles, les os, le cœurs et les poumons n'en contiennent pas ; chez la mère le poison se localiserait surtout dans le foie. Il convient de noter que dans ces expériences on n'a pu déceler le plomb dans le placenta comme si le placenta après avoir permis le passage avait empêché le retour (intoxication jusque vers la moitié de la gestation avec accouchement à terme). Les petits naissent chétifs, succombent habituellement quelques jours après leur naissance, en présentant souvent des troubles paralytiques, ce qui est, d'après Nicloux, la preuve manifeste de la fixation du poison dans l'encéphale.

Balland (Thèse de Paris 1895) à propos de l'influence du saturnisme sur la marche de la grossesse, le produit de la conception et l'allaitement, a analysé les cendres des fœtus humains et des nouveau-nés et y a trouvé du plomb mais d'une façon inconstante si nous nous rapportons à ses chiffres ; il a trouvé également le métal dans le placenta d'une chienne intoxiquée expérimentalement par le plomb ; et il explique le saturnisme héréditaire par le passage direct du plomb à travers le placenta.

De même Pouchet, cité par Lachowski, a retrouvé le plomb par des moyens chimiques, dans le placenta des cobayes intoxiquées expérimentalement.

Sir Thomas Olivier (1911) a observé plusieurs femmes dont les enfants morts avaient du plomb dans les viscères et qui elles-mêmes n'avaient aucun symptôme morbide.

Lachowski (1923) dans une première expérience chez la cobaye administra 0 gr. 15 d'acétate de plomb et l'animal fut sacrifié près du terme. L'auteur par l'emploi de la méthode histochimique n'a pu déceler le plomb dans aucun organe : placenta, foie, rate, ou rein. Pensant que son insuccès était dû au fait que l'acétate de plomb est très peu soluble et se décompose très facilement Lachowski fit une nouvelle expérience en injectant dans le péritoine et en trois jours 0 gr. 20 de nitrate de plomb, l'animal fut sacrifié vers le cinquième jour. Les pièces furent fixées au liquide de Bouin, au Regaud, à l'alcool absolu, au formol. Quelle que fut la technique microchimique employée, l'auteur n'a pu déceler la présence du plomb dans le placenta, ni dans les organes de l'animal.

Blair Bell (1925) entreprit d'intéressantes recherches sur l'effet abortif du plomb chez la lapine pleine. Pour ce, fut injectée dans la veine de l'oreille une préparation colloïdale du métal, dès le troisième jour de la gestation et pendant une certaine période. L'animal étant sacrifié dès l'arrêt du traitement, on procédait à l'extraction des fœtus. L'examen histologique des annexes a démontré que le plomb a une affinité spéciale pour l'épithélium chorial qui subit la nécrose ; mais cette lésion primitivement localisée au placenta fœtal peut s'étendre secondairement vers les zones superficielles du placenta maternel. De plus, il existe une dose abortive, qui est la moitié de la dose léthale et l'avortement semble être dû à l'action du métal sur l'ectoderme fœtal sans que l'organisme maternel soit en cause.

En 1927, M. Vignes, dans un article à propos de l'influence de l'intoxication saturnine sur la grossesse a publié une de ses expériences dans laquelle il a réalisé l'intoxication aiguë par le plomb chez la cobaye pleine. Pour ce, notre maître a injecté dans l'intervalle d'une heure, en injections intra-musculaires et sous-cutanées renouvelées tous les quarts d'heure un gramme d'acétate de plomb en solution aqueuse. Dans l'après-midi, l'animal eut quelques rares convulsions et fut trouvé mort le lendemain. L'analyse a démontré l'existence du plomb dans le fœtus en assez grande quantité (17 milligrammes pour 100 grammes), dans le placenta deux fois et demie plus que dans le fœtus (43 milligrammes pour 100 grammes), rein (502 milligrammes pour 100 grammes) et foie (395 milligrammes pour 100 grammes).

Enfin Anny Baumann (1933) entreprit l'étude de la question chez la rate pleine à l'aide d'injection intraveineuse d'une solution contenant 1 mgr. 5 de chlorure de plomb et l'animal fut sacrifié une heure et demie après. Les recherches histo-radiographiques ont permis à l'auteur de constater le passage du plomb dans le fœtus à travers le filtre placentaire. La quantité du métal ainsi passé au fœtus semble être indépendante de la quantité du plomb injecté et de l'âge de la grossesse. L'auteur n'a pas recherché le plomb dans le placenta. Elle a trouvé que la paroi utérine contient très peu de plomb. Chez le fœtus, le plomb est fixé surtout par les articulations ; le foie et les reins ne contenant que des traces.

La majorité de ces recherches démontrent donc la

réalité de la perméabilité placentaire vis-à-vis du plomb et même son importance.

MERCURE

L'étude de ce médicament, très intéressante, par suite de la place qu'il occupe dans le traitement de la syphilis, a été l'objet de nombreuses recherches.

Rappelons à ce sujet le travail de P. W. Nicolsky sur la circulation du mercure dans le sang et parallèlement dans l'urine au cours du traitement mixte, par le mercure et le néosalvarsan (Bulletin de la Société Française de Dermatologie, Juillet 1933, n° 7, p. 1347).

La concentration du mercure dans le sang des malades traités par la méthode mixte : mercure plus néosalvarsan, est égale à peu près à 1 : 159 000. La concentration du mercure dans l'urine est toujours moindre que dans le sang, le rapport entre urine et sang étant à peu près 14,4.

En 1858, Schauenstein et Spoeth, chez des femmes enceintes syphilitiques et traitées par le mercure, ne retrouvent pas le médicament dans les fœtus mort-nés. Mais on peut se demander si le fœtus étant mort les échanges n'étaient pas ipso facto supprimés.

Porak, en 1876, avait constaté l'imperméabilité placentaire vis-à-vis du mercure.

Robolski (1884), à la suite de recherches faites chez des femmes enceintes syphilitiques et traitées par

l'onguent mercuriel, mit en évidence le métal une fois dans le sang du cordon et l'urine du nouveau-né et une deuxième fois dans le méconium.

Cathelineau et Stef (1890) ont pu analyser le corps d'un enfant mort pendant le travail et dont la mère était traitée par le mercure. Les auteurs ont retrouvé le mercure surtout dans le foie (0,012 pour 100) et la rate (0,0120), puis dans le cœur (0,0106) et les reins (0,0106), enfin, en plus petite quantité dans le méconium (0,046), les poumons (0,0034) et le cerveau (0,0031). En moyenne, 100 grammes de ces viscères contenaient 0 gr. 0068 de mercure, près de sept milligrammes. Les mêmes auteurs en administrant à une lapine pleine du peptonate de mercure, retrouvent ce métal dans le fœtus, le placenta et le liquide amniotique. Ils procèdent dans leur analyse à la destruction chlorée de la substance organique et le résultat est soumis à l'épreuve de la pile de Smithson. Le dépôt mercuriel obtenu est transformé en biofure de Hg. en présence des vapeurs d'iode. -

Ultérieurement Porak (1894)¹ chez les cobayes administre

1. Expériences de Porak. — *Cobaye n° 1*. Poids 750 grammes, dose totale en centigrammes 1,3; durée de l'expérience en jours 7; quantité trouvée dans le placenta +; quantité trouvée dans le fœtus 0. — *Cobaye n° 3*. Poids 706 grammes, dose totale en centigrammes? durée de l'expérience en jours 9; quantité trouvée chez le placenta? quantité trouvée dans le fœtus 0. — *Cobaye n° 4*. Poids 901 grammes, dose totale en centigrammes; durée de l'expérience en jours 19; quantité trouvée dans le placenta: quantité trouvée dans le fœtus 0. — *Cobaye n° 5*. Poids 861 grammes, dose totale en centigrammes 1,5, durée de l'expérience en jours 44;

le mercure sous forme de frictions mercurielles et en injection sous-cutanée d'une solution de sublimé au centième. Les doses totales ont été faibles et l'expérience longtemps prolongée à la façon d'une intoxication chronique. L'auteur a trouvé le mercure dans le placenta, mais n'a pu déceler aucune trace de la drogue dans le fœtus. Il en conclut que le placenta est un lieu « d'accumulation élective » et qu'il constitue une barrière à la pénétration du poison dans la circulation fœtale.

De plus, Porak a fait analyser le cadavre d'un enfant mort-né, après que la mère eut pris 0^{gr},90 de protoiodure de mercure et ne put déceler la moindre quantité de mercure chez ce fœtus. Porak fait remarquer que le mercure fait avorter le cobaye et tue les petits dans l'utérus.

Plottier (1897), reprenant la méthode déjà employée par Cathelineau et Stef, injecte à une cobaye et une lapine pleines une solution au centième de peptonate de mercure et le recherche par l'épreuve de la pile de Smithson. Chez le cobaye, Plottier n'a pas trouvé de mercure dans les cendres des fœtus prélevés vivants ; même résultat négatif dans le liquide amniotique et le placenta. Chez la lapine au contraire, l'auteur a obtenu des résultats positifs dans le liquide amniotique, les placentas et le fœtus.

Mirto (1899) arrive aux mêmes résultats négatifs quant à la présence du mercure dans le fœtus.

Strassmann (1899) a pu retrouver d'une façon constante

quantité trouvée dans le placenta + ; quantité trouvée dans le fœtus 0.

le mercure chez le fœtus dans les cas d'intoxication aiguë par de fortes doses de sublimé, alors que, dans les cas d'intoxication lente, par de petites doses répétées, il lui a été impossible de le déceler.

En conclusion. — Il semble que le mercure se fixe sur le placenta en certaines circonstances et franchit cette barrière et imprègne le fœtus à la dose de plusieurs milligrammes pour cent grammes. Cette imprégnation serait d'ailleurs passagère.

FAMILLE DU FER

Dans ce groupe nous étudierons le fer et le manganèse.

FER

A. — PASSAGE NORMAL DU FER ORGANIQUE.

Pour répondre à ses besoins en fer, le fœtus l'emprunte au sang maternel. Au fur et à mesure que la gestation avance, le fer diminue dans l'organisme maternel et augmente dans les tissus du nouveau-né tant et si bien que venant au monde il en est particulièrement riche. Ainsi que l'a démontré Bunge pour le lapin, puis Kruger

pour le veau, Charsin et Guillemonat pour le cobaye, Hugonnencq pour le fœtus humain, l'embryon doit accumuler dans ses organes une réserve de fer, qu'il utilisera à la naissance, puisque le lait n'en contient que des traces. D'ailleurs le fœtus doit fabriquer lui-même l'hémoglobine de ses globules rouges.

Chipman (1902) en a donné une belle description s'appuyant sur des notions chimiques et des faits histochimiques, en étudiant le placenta chez la lapine.

Le passage du fer au niveau du placenta de la femme a été étudié par Hofbauer en 1905. Dans le chapitre « biochimie » et à, propos de la résorption du fer, Hofbauer constate que :

1° le fer est abondant dans le placenta seulement pendant la première moitié de la gestation tandis que dans la seconde moitié le fer n'y est plus qu'en quantité insuffisante.

2° L'absorption du fer est très variable suivant les villosités, de plus on retrouve ce fer en fines particules au-dessus de l'épithélium des villosités et enfin les grains sont de plus en plus fins au fur et à mesure qu'ils s'approchent des vaisseaux fœtaux.

Bar (1907) dans ses leçons de pathologie obstétricale conclut que le fœtus naît avec des réserves de fer, ces réserves s'établissent surtout pendant le dernier tiers de la grossesse ; et que ce fer est emprunté au sang maternel principalement aux globules rouges.

De Kervilly a vu des faits analogues.

Enfin Jolly dans son traité d'hématologie résume en quelques mots les travaux cités.

M^{lle} Lachowski (Thèse de Paris, 1923) étudie à nouveau la résorption du fer organique au niveau du placenta humain au moyen de la technique de Mac Callum déjà employée par Chipman (démasquage du fer par l'alcool absolu additionné d'acide sulfurique et révélation au ferrocyanure de potassium).

L'examen d'une série de placentas lui permet de constater que : le fer n'existe que très exceptionnellement dans le placenta avant la 6^e semaine. Le passage se fait entre la sixième et la huitième semaine, et plus tard, on n'en trouve que des traces insignifiantes. Ainsi le fer ne fait que passer dans le placenta et c'est dans l'organisme de l'embryon (rate par exemple) qu'il est emmagasiné.

En ce qui concerne les espèces animales, les divers processus histologiques du passage normal du fer, de la mère au fœtus, ont été magistralement résumés et complétés dans la thèse d'El. Diwany (Paris, 1916):

1^o Pour la chienne il se produit à la surface du placenta des hématomes enkystés transitoires (bordure verte).

2^o Chez les ruminants, les cellules choriales phagocytent les globules rouges et les décomposent.

3^o Chez les rongeurs les cellules de l'endothélium maternel phagocytent les globules et sont phagocytés à leur tour par les cellules choriales.

En ce qui concerne l'espèce animale le problème comporte de nombreux inconnus.

L'opinion d'El Diwany est que l'hémoglobine passerait en nature, mais cette affirmation a contre elle le fait du non passage des colloïdes et de l'albumine.

On peut encore lui opposer les recherches de Wertheimer et Meyer (1891) montrant que le placenta à la différence du rein ne laisse pas filtrer la méthémoglobine dont la structure est comparable à celle de l'hémoglobine. La plupart des auteurs pensent que la molécule d'hémoglobine est dissociée et met en liberté des substances plus simples chargées de fer.

B. — PASSAGE EXPÉRIMENTAL DU FER.

Le fer médicamenteux semble passer très difficilement.

Le ferrocyanure de potassium que l'on pourrait à la rigueur ranger parmi les substances minérales a été étudié par nombre d'auteurs. Il est facilement décelable par les sels de fer avec lesquels il donne la réaction du bleu de Prusse.

Mayer (1887) cité par Nicloux serait le premier ayant constaté le passage de cette substance.

Cunningham injectant en même temps à des chattes du ferrocyanure de potassium et du citrate de fer ammoniacal, qui diffusent de façon égale à travers diverses autres membranes, note que le ferrocyanure passe dans le fœtus alors que le citrate de fer semble ne pas passer ; cependant on retrouve du citrate de fer dans le syncytium qu'il ne franchirait pas.

Cependant M^{lle} Lachowski (1923) est arrivée à des résultats différents. L'auteur a injecté pendant une période de 15 jours dix centigrammes de citrate de fer en solution aqueuse dans le péritoine d'une cobaye

gravide du 30^e au 45^e jour de la gestation. Elle l'a alors sacrifiée et l'examen du placenta a permis de constater de grosses masses ferriques. Le foie et le rein de la mère et des fœtus n'ont pas montré de fer décelable, de même que la rate maternelle. La rate du fœtus au contraire a montré du fer en assez grande quantité.

En somme il semble que la presque totalité du fer injecté ait été en quelque sorte appelée vers le placenta d'où elle passe dans l'organisme fœtal. Elle est très nettement localisée dans le placenta au centre des lobules autour des vaisseaux fœtaux efférents. L'auteur effectua une autre expérience sur la cobaye avec le fer colloïdal en suspension dans l'eau et a obtenu des résultats analogues qu'avec le fer en solution. Par conséquent le fer colloïdal peut passer dans le placenta ; au contraire d'autres métaux colloïdaux comme l'argent par exemple ne passent pas (Jolly).

Charles Williamsen (1925) en donnant de notables quantités de fer à des femelles de rats pleines n'observe pas d'enrichissement en fer ou en hémoglobine des fœtus.

MANGANÈSE

Notre maître, M. le Professeur agrégé Vignes, a, le premier, entrepris des recherches sur la perméabilité placentaire pour le manganèse. Les résultats de ces intéressantes expériences ont été l'objet d'un compte

rendu à la Société de Biologie (séance du 14 juin 1924, t. XCI, p. 82).

Pour ce, il a été injecté dans les masses musculaires de la cuisse des cobayes femelles pleines, une solution aqueuse de sulfate de manganèse. Le foie, les reins de chaque cobaye morte ou sacrifiée, les fœtus, les placentas ont été calcinés. Puis les cendres ont été traitées à diverses reprises par l'eau pour diminuer les chlorures qui auraient été une cause d'erreur pour le dosage du manganèse. Après cet épuisement, les cendres ont été calcinées à nouveau, en s'aidant d'acide nitrique. On a alors dosé le manganèse par la méthode qui consiste à le faire passer à l'état d'acide permanganique et à en apprécier la quantité par une méthode calorimétrique que M. Bader a bien voulu mettre au point pour les recherches en question. Le résultat de ces recherches est indiqué dans le tableau de la page 68.

Conclusion. — La quantité de manganèse qu'on retrouve dans le fœtus est d'un petit nombre de micro-milligrammes ; elle est extrêmement petite par rapport aux quantités injectées et aussi aux quantités retrouvées dans les viscères maternels et dans le placenta, elle est comparable aux chiffres trouvés pour l'arsenic ou pour le polonium, contrastant ainsi avec la grosse quantité de brome, de l'iode, du plomb.

Cobaye	Poids en grammes.	Dose totale en centigrammes.	Durée d'exp. en heures.	FOIE			REIN			PLACENTA				FŒTUS			
				Poids en grammes	Teneur en micromilligrammes	Teneur pour 100 grammes.	Poids en grammes.	Teneur en grammes.	Teneur en micromilligrammes.	Teneur pour 100 grammes.	Nombre.	Poids total en grammes.	Teneur en micromilligrammes.	Teneur pour cent grammes			
1	760	30,	18	39.	386	1,000	10,	327.	3,270	2,8	12,	400	1	1,8	0	0	
2	900	60,	¼	37,6	1,610	4,000	7,3	460.	6,000	21,5	275.	1,300	3	204,8	3,5	1,5	
3	875	30	24	28,3	500	1,700	8,5	92.	1,000	13,2	27,5	200	2	81,9	traces	traces	
4	730	6,6	40	31.	55	150	7,	17,5	250	15,95	31,	200	3	61,	3,75	6	
5	?	10	96	23,15	593	2,500	7,05	29,5	420	17,85	17,5	100	4	153,	8.	5	
6	790	8,3	64	29,25	187,5	600	5,95	14,2	240	14,90	9,4	60	4	168,5	2,2	1,3	

CORPS RADIOACTIFS

Nous terminerons ce travail par l'étude du thorium et du polonium, qui se classeraient près du bismuth et le plomb.

THORIUM

Par suite de ses propriétés radioactives, ce corps a été employé dans la placentographie, méthode qui possède un grand intérêt scientifique quoique ne pouvant être employée en pratique.

Par ailleurs Blair Bell (1925), en étudiant l'effet que certaines substances exercent sur le revêtement villositaire, injecta dans la veine marginale de la lapine pleine le nitrobenzoate de thorium. Sur quatre femelles injectées, deux ont mis bas à terme. Chez les deux autres, ayant pratiqué l'extraction du fœtus, l'auteur a constaté que dans un cas les annexes du fœtus étaient normales et dans le dernier cas, il existait cinq fœtus normaux à côté d'un sixième dont le sac fœtal présentait une légère

ébauche de processus abortif. Blair Bell conclut que le thorium est peu toxique et qu'il ne possède pas une action toxique sur l'épithélium chorial.

Nizza et Stoppani (1933) ont procédé à l'injection de thorium en suspension colloïdale à la dose de 15 centimètres cubes chez les lapines pleines au cours de la dernière semaine de la gestation. L'injection fut pratiquée lentement dans la veine marginale de l'oreille et la radiographie a été faite, quinze, trente et soixante minutes après et parfois même au bout de 24 heures. Les clichés ont mis en évidence chaque placenta en montrant nettement le plexus vasculaire qui irrigue l'utérus. Dans l'ensemble, ces recherches ont démontré le ralentissement de la circulation au voisinage des lacunes vasculaires ce qui favorise les dépôts de granules de thorium. Dans ces lacunes il existe aussi une stase de globules rouges qui facilite les échanges materno-fœtaux.

POLONIUM

En 1924, Antoine Lacassagne et J. S. Lattès avaient entrepris des recherches concernant la fixation du polonium par les tissus sains et cancéreux. Après avoir sacrifié les animaux injectés ils se servaient des coupes des organes pour impressionner une plaque photographique. La teinte plus ou moins foncée du cliché étant proportionnelle à la teneur en polonium.

Or, sur le lot des animaux en expérience, il y avait une femelle pleine à qui on avait injecté, au 18^e jour de la gestation, une solution contenant une quantité de polonium mesurée par environ 500 unités électrostatiques. L'animal fut sacrifié six jours après l'injection.

Les organes furent alors divisés partie pour un examen anatomique, partie pour un dosage chimique. Les blocs à inclusion après prélèvement des coupes furent appliqués sur la face sensible d'une plaque photographique pendant quelques jours. On obtint ainsi une véritable auto-histo-radiographie des organes montrant pour chacun d'eux la quantité de polonium retenu et la localisation de la fixation.

L'organe qui avait fixé la plus grande quantité de polonium était le placenta, mais seulement au niveau du revêtement villositaire. Le fœtus par contre ne contenait presque rien du corps et n'a laissé sur la plaque qu'une impression à peine perceptible.

La richesse du placenta fut confirmée par l'analyse chimique, qui démontra en outre une absence presque complète du polonium dans l'organisme fœtal en même temps qu'une radioactivité extrêmement faible pour le liquide amniotique.

CONCLUSIONS

Arrivé au terme de ce travail il nous semble prématuré de formuler des conclusions qui constitueraient les lois 'présidant au passage des métaux et métalloïdes à travers le placenta mais nous établirons un groupement provisoire des faits observés au cours de notre exposé et recueillis de nos lectures.

1° Parmi les métaux et métalloïdes certains passent à travers le placenta et se retrouvent dans le fœtus en quantité appréciable ; d'autres par contre ne franchissent pas cette barrière ou bien se retrouvent dans l'organisme fœtal en quantité extrêmement réduite par rapport à la quantité injectée. Dans le premier groupe citons l'iode (ordre de grandeur un ou plusieurs milligrammes pour 100 grammes) ; le brome (un ou plusieurs milligrammes pour 100 grammes) ; le plomb (plusieurs milligrammes pour 100 grammes ; centigrammes pour 100 grammes dans l'expérience de M. Vignes). Dans le second groupe on peut citer l'arsenic (quantité inférieure ou à peine égale au micromilligramme pour 100 grammes), le manganèse (un petit nombre de micromilligrammes) ; le polonium (traces).

2° Parmi ces substances passant bien ou mal à travers le placenta certaines ne se fixent pas sur lui ou peu : tel le plomb, tandis que d'autres se fixent intensément sur les villosités placentaires tels : le manganèse, l'arsenic, le polonium.

3° Dans nos expériences inédites sur l'iode et le brome, nous notons sinon un rapport constant du moins des chiffres comparables entre les teneurs fœtale et placentaire.

4° Le passage du corps à travers le placenta ne dépend pas de son poids atomique.

Ainsi deux corps ayant des poids atomiques extrêmes peuvent passer tous les deux, exemple le lithium (P. A. 7) et le plomb (P. A. 207).

Par ailleurs deux corps ayant des poids atomiques voisins peuvent au contraire se comporter différemment dans leur passage ; ainsi le brome passe (P. A. 80), tandis que l'arsenic ne passe pas (P. A. 75).

5° Dans la généralité des cas, il semble que les résultats obtenus avec un corps déterminé s'appliquent aux corps présentant des propriétés chimiques analogues. Ainsi le chlore, le brome, l'iode et le fluor parmi les métalloïdes ; le cuivre, le plomb et le mercure parmi les métaux.

6° Dans certains cas, des métaux et métalloïdes employés à doses extrathérapeutiques ne passent pas à travers le placenta mais se fixent sur cet organe et y séjournent : tels l'arsenic et le manganèse. De cela découlent diverses conséquences possibles :

a) La fixation de ces corps dans le placenta explique

probablement l'effet thérapeutique qu'ils exercent sur le fœtus sans passer dans ses tissus en quantité suffisante pour permettre une action directe.

6) Cela a son importance dans le traitement de la syphilis congénitale pour associer comme l'enseigne notre maître M. Vignes, ce qui passe (l'iode, le mercure) et ce qui ne passe pas (l'arsenic).

7° Étant donné que certains métaux sont nocifs pour l'épithélium des villosités, tel le plomb, on peut se demander avec M. Lesage si d'autres métaux ou métalloïdes employés dans un but thérapeutique ne peuvent pas devenir nocifs pour l'œuf et pour le fœtus et être à l'origine de certaines débilités du nouveau-né.

Vu :
Le Doyen,
G. ROUSSY.

Vu :
Le Président de Thèse,
M. COUVELAIRE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

ABRUZZESE. — Il passaggio del bismuto dalla madre al feto ed al poppante. Riv. italiana di Gineco. Nov. 1929.

ARCANGELO SODANO. — Ricerca istochimica della jodo nella gravida et nel feto. Archivio di ostetrica e Ginecol. Tome XL, n° 6, juin 1933.

AUDOUARD. — Comptes rendus de l'académie des sciences. Paris, 1845, vol. XX, p. 878.

BALLAND (Justin). — Influence du saturnisme sur la marche de la grossesse, le produit de la conception et l'allaitement. Thèse méd. Paris, 1896.

BAR. — Leçons de pathologie obstétricale, 1907. Bull. Soc. Obst. Paris, 1905, p. 76.

BAUM et SEELIGER. — Geht das dem Körper per os eimverleibte Kupfer auch auf den Fötus über. Deutsche tierärztliche Wochenschrift, 1896, p. 302. Analysé dans Centr. für Physiol. 1896, t. X, p. 752.

- BAUMANN (Anny). — Uber die durchlässigkeit der Placenta für Blei. Archiv für Gynaek. 1933, p. 584-592.
- BLAIR BELL. — The specific action of lead on the chorion epithelium of the rabbit contrasted with the action of Copper, thallium and Thorium. The Journ. of Obst et Gyneco of the British Emp. Vol. 32, n° 1, 1925.
- BORRI (L). — Sur le passage du phosphore de la mère au produit de la conception (analysé dans archives italiennes de Biologie, 1898, t. XXIX, p. 216).
- BRANDSTRUP. — Our nagle stoffers overgang fra mader til foster isidste del of svanger skabet. 1 vol. 135 pages, 42 fig. ; Lewin et Munksgraad, éd. Copenhague, 1929.
- Passage de certains corps de la mère au fœtus dans la dernière partie de la gestation. Act. Obst et Gyn. Scandinava, 1930, t. X, p. 251.
- BRIN et LEGRAIN. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis. Doin éd., 1934, p. 73.
- CABOUAT (M^{me}). — Le bismuth dans le traitement de la syphilis héréditaire. Thèse med. Paris, 1922.
- CALLUM (Mac). — On the distrubtion of assimilated iron compounds other than haemoglobin and haematin in animal and vegetable cells. Proc. of the royal. Soc., 1895.

CANDELA. — La ricerca chimica et la dimostrazione istologica dell' arsenico nella gravida et nel feto. Riv. Ital. di Gineco, vol. X, déc. 1929, p. 531.

CASU. — Recherches sur le passage de l'œuf à l'organisme de la gestante des composés iodés et des hormones. Monitore Ostetrico Gyneco, janv.-fév. 1933.

CATHELINÉAU et STEF. — Recherche et dosage du mercure dans le fœtus et ses annexes. Annales de dermatologie et de syphiligraphie, 1890, 3^e S., t. I, p. 972-976.

CHAPPAZ (Gaston). — Étude cryoscopique sur le mécanisme de la traversée placentaire. Thèse méd. Paris, 1925.

CHARRIN et DELAMARRE. — Recherches sur les propriétés du placenta. Compte rendu Soc. de biol., 1901, t. LIII, p. 775.

CHIPMAN. — Observations on the placenta of rabbit. Studies from the royal Victoria hospital, Montreal, vol. I, n^o 4, déc. 1902.

CLOUET (fils). — De l'empoisonnement du fœtus. Journal de chimie médicale, 1869, 5^e S., t. V, p. 309-316.

CONSTANTIN (Paul). — Étude sur l'intoxication lente par les préparations de plomb et son influence sur le produit de la conception. Archiv. de méd., 1850, t. XV, p. 513.

- CONSTANTIN (Paul). — Nouveaux faits relatifs à l'influence de l'intoxication saturnine. C. R. de la Soc. de biol., 1861, t. III, p. 4.
- COPPER. — Der Ubergang bestimmter Stoffe von der Mutter in das Fruchtwasser und in das Fœtus. Experimenteller Beitrag zur Lehre des Inaugural Dissertation. Berne, 1 vol. in-8, 1905.
- COURRIER, ROBERT et ARON. — Sur le passage de l'hormone thyroïdienne de la mère au fœtus à travers le placenta. C. R. de la soc. de biol., 8 avril 1929.
- COUVELAIRE. — Fonctionnement du dispensaire anti-syphilitique de la clinique Baudelocque en 1921. Bul. de la Soc. d'Obst. et de gyn. de Paris, 1922, p. 109.
- CUNNINGHAM. — Studies in placental permeability. Resistance to certain solutions offered by the placenta in the cat. Amer. Journ. Physi. Balti, 1920.
- DAMIENS. — A propos du dosage du brome. Bulletin des sciences pharmacologiques, déc. 1920, janv.-fév. 1921.
- DE ARCHANGELIS. — Sul passaggio dell' arsenico dalla madre al feto. Rivista sperimentale di freniatria et di medicina legale, 1891, t. XVII, p. 121-155.
- DIWANY (H. E. F.). — L'hématome placentaire et sa résorption par l'épithélium chorial chez quelques mammifères. Thèse méd. Paris, 1916.

- DIWANY (H. E. F.). — Étude histologique de l'embryotrophe hématique des mammifères et du tube digestif de quelques invertébrés hématophages. Thèse doct. ès sciences. Paris, 1919.
- EASTMAN. — Arsenic content of human placenta following arsphenamine Therapy. Amer Jour. Obst. et Gyn., Saint-Louis, janv. 1931.
- EASTMAN and DIPPEL. — Passage of arsenic through human placenta following arsphenamine therapy. Bull. John. Hopkin. Hospi., nov. 1933.
- FABRE et PENAU. — Dosage de l'iode dans la glande thyroïde. Note présentée à la société de Pharmacie de Paris (séance du 8 nov. 1921). Journal de Pharmacie et Chimie (VII^e série, tome XXVII, année 1923, 1^{re} partie).
- GUSSEROW. — Zur Lehre vom Stoffwechsel des Fœtus. Archiv. für Gynaek. 1872, t. III, p. 241-270.
- HAILDEN. — Ein Beitrag zur Lehre vom Fruchtwasser. Archiv. für Gynaek. 1885, t. XXV, p. 40-50.
- HOFBAUER. — Die Aufnahme von Eisen durch die menschliche Placenta aus dem maternen Blut. Physiol. Chimie, 1903.
- HOFBAUER. — Gundzüge einer Biologie der menschliche Placenta. Vienne et Leipzig, 1905.
- HUDSON. — Permeabilily of placenta to inorganic iodides. Jour. of the amer. med. Assoc. Nov., 1931.
- JOLLY. — C. R. Soc. de biologie, 1897, vol. 125, p. 538.

- JOLLY. — Traité technique d'hématologie.
- KENDALL. — The determination of iodure in the presence of other halagens and organic matter. J. A. Chem Soc., 1912.
- KERVILLY (DE) et LE SERREC. — La villosité du placenta. Archiv. mens. d'Obst. et de Gynec., 1916.
- KRAUL et BODNAR. — Biologie du placenta. Wiener Klin. Woch., 26 nov. 1925, p. 1282.
- KRUKENBERG. — Kritische und experimentelle Untersuchungen über die Herkunft des Fruchtwassers. Archiv. für Gyn., 1884, t. XXII, p. 1-46.
- LACASSAGNE et LATTÈS. — Méthode autohistoradiographique pour la détection dans les organes du polonium injecté C. R. de l'ac. des sciences, 1924, t. 178, p. 488.
- LACASSAGNE et LATTÈS. — Technique chimicophysique de détection du polonium injecté dans les organes, *ibid.*, p. 63.
- LACASSAGNE et LATTÈS. — Dosage dans les différents organes du polonium injecté, *ibid.*, p. 771.
- LACHOWSKI (Nadine). — Recherches histochimiques sur le passage de quelques corps simples dans le placenta. Thèse méd. Paris, 1923.
- LEBEDEWA (M.). — Passage des composés chimiothérapeutiques de la mère au fœtus. Zent. für Gynec. 1449-1456, 23 juin 1934.

LEGRAND et WINTER. — C. R. Soc de biologie, 1889.

LEONARD et LOVE. — Permeability of placenta to bismuth. J. Pharmac. exp. therap., déc. 1928, p. 347.

LEVADITI. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis, 1924.

MEYER. — Passage de l'arsenic à travers le placenta. Zeitschrift für Geburtshülle und Gyna. Stuttgart, LXXVII, n° 1.

MIRTO. — Sul passaggio del mercurio dalla madre al feto. Giornale di medicina legale, 1899, t. III, p. 1-9.

MIURA. — Die Wirkung des Phosphores auf den Fœtus. Archiv für pathologische Anatomie und Physiol. (Virchow's Archiv), 1884, t. XCVI, p. 54.

NICLOUX. — Etude d'ensemble sur le passage de certaines substances chimiques de la mère au fœtus. Mécanisme de ce passage. L'obstétrique, 1909, n° 2, p. 840-865.

NICOSLKY. — La circulation du mercure dans le sang et parallèlement dans l'urine au cours du traitement par le mercure et le néosalvarsan. Bulletin de la soc. de Dermatologie. Juillet 1933, n° 7, p. 1347.

NIZZA et STOPPANI. — Ricerce sulla radio-visibilità in vivo della placenta con i sali di Torio. Monitore ostetrico Gineco., t. V, n° 3, mai-juin 1933.

PACK, SCHARNAGEL et VEAL. — Placenta transmission of bismuth (Amer. Jour. of Syphilis 233-235 avr. 1930).

PEREZ (Manuel Luis). — Le bismuth et la syphilis congénitale. Boletín de la Soc. de Obst. y Gín. Buenos-Aires, oct. 1926, p. 387.

PHILIPPEAUX. — Expérience montrant que si l'on fait prendre du sous-acétate de cuivre à une lapine pendant toute la durée de la gestation, on trouve du cuivre chez les petits au moment de leur naissance. Comptes rendus de la Soc. de biol., 1879, t. XXXI, p. 227.

PLOTTIER. — Recherche sur le passage de quelques substances médicamenteuses de la mère au fœtus. Thèse Genève, 1897.

PORAK. — De l'absorption de quelques médicaments par le placenta et de leur élimination par l'urine des enfants nouveau-nés. Journal de thérapeutique, Paris, 1877, vol. IV, p. 688 et 1878, vol. IX, et une brochure éditée par Masson Paris, 1878.

PORAK. — Du passage des substances étrangères à l'organisme à travers le placenta. Nouvelles archives d'Obstétrique et de Gynéc., 1894, t. IX.

PORAK. — Archives de méd. et d'anat. pathol., 1894.

STRASSMANN. — Über den Durchgang des Sublimats durch den Placentarkreislauf. Archiv für Anatomie und Physio., 1899, t. supplém., p. 95-104.

ROBOLSKI. — Über den Übergang fremdartiger Stoffe von der Mutter auf den Fœtus mit besonderer Berücksichtigung des Quecksilbers. Inaugural Dissertation, Halle, 1884.

RUNGE. — Der Übergang der Salicylsäure und des Jodkaliums in das Fruchtwasser. Centralblatt für Gynaek., 1877, t. I, p. 75-77.

SODANO. — Ricercio istochimica della jodo nella gravida et nel feto. Archivio di ostetrica e Ginecologia, t. XI, n° 6, juin 1933.

SCHAUENSTEIN et SPÖETH. — Über den Übergang medicamentöser Stoffe aus dem Kreislaufe der Säugenden in ihre Milch und aus dem Kreislaufe der Schwangeren in ihr Fruchtwasser und ihren Fötus. Jahrbuch der Kinderheilkunde und physischen Erzeimhung, 1859 (cité par Niloux, loc. cit.).

UNDERHILL et AMATRUDA. — The transmission of arsenic from mother to foetus. The, Jour. of, the Amer. med. Assoc., 15 déc. 1924, p. 2010.

VELU. — Passibilité de l'intoxication fluorique pendant la vie fœtale. Bull. de l'Acad. de méd., 97^e année, 3^e série, t. CX, n° 42, séance du 26 déc. 1933, p. 799.

VIGNES. — Passage du manganèse et de quelques autres métaux à travers le placenta. Compt. rend. à la soc. de biol., 14 juin 1924, t. XCI, p. 82.

VIGNES. — Passage du bromure de sodium à travers le placenta : expérience de l'auteur in Physiologie obstétricale normale et pathologique.

VIGNES. — Influence de l'intoxication saturnine sur la gestation. Progrès médical du 19 nov. 1927.

VIGNES et DEJUST. — Répartition de l'arsenic dans le placenta après injections de novarsénobenzol. C. R. de la Soc. de biol., 4 juillet 1925, t. XCIII, p. 314.

WERTHEIMER et MEYER. — Passage de la méthémoglobine à travers le placenta. Arch. de physi. normale et path., 1891, p. 204.

WILLIAMSON (Ch.). — The formation of hemoglobine from inorganic iron. Journ. of the Amer. med. Assoc. June 1925, p. 1775.

ZIEMKE. — Über den Durchgang des Arsens durch dem Placental-kreislauf Deuts. Zeitschrift für die gesamte gerichtliche Medizin, 25 mars 1929.

